

Aus dem Institut für Anästhesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. R. Frey

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
DOSISABHÄNGIGKEIT DER
METHÄMOGLOBINBILDUNG NACH
INFILTRATION MIT PRILOCAIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Bärbel Hultzsch geb. Ebhardt
aus Pforzheim

Mainz 1968

Aus dem Institut für Anästhesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. R. Frey

Untersuchungen über die Dosisabhängigkeit
der Methämoglobinbildung nach Infiltration
mit Prilocain.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Bärbel Hultzsch geb. Ebhardt
aus Pforzheim

Mainz 1968



Dekan: Professor Dr. Dr. Thews

Referent: Privatdozent Dr. H. Nolte

Korreferent: Professor Dr. R. Frey

I n h a l t

A. Einleitung

- 1.) Entwicklung und Grundstruktur der Lokalanästhetika
- 2.) Mögliche Ursachen von Komplikationen
- 3.) Chemische und physikalische Eigenschaften des Prilocain
- 4.) Pharmakologie des Prilocain

Lokalanästhetische Eigenschaften im Vergleich mit Lidocain

Toxizität

Intermediärer Stoffwechsel

B. Methämoglobin

- 1.) Definition, chemische Eigenschaften
- 2.) Formen der Methämoglobinämie
- 3.) Biochemie der toxischen Methämoglobinämie
- 4.) Pathophysiologie und Klinik des Methämoglobin
- 5.) Therapie der Methämoglobinämie

C. Bisherige klinische und experimentelle Untersuchungen über Methämoglobinbildung nach Prilocain

D. Eigene Untersuchungen

- 1.) Fragestellung
- 2.) Material und Methode
- 3.) Messungen
- 4.) Auswertung
- 5.) Ergebnisse
- 6.) Nachtrag

E. Diskussion

F. Zusammenfassung

G. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einleitung

1.) Entwicklung und Grundstruktur der Lokalanästhetika

Mit der klinischen Einführung des Cocain durch Koller 1884 und der Darstellung seiner chemischen Struktur (Willstätter 1898) begann die eigentliche Entwicklung der Lokalanästhetika. In den zahlreichen Modifikationen des Cocainmoleküls erwies sich eine bestimmte Konstellation als verantwortlich für die lokalanästhetische Wirkung. Deren Einbau in andere chemische Substanzen führte zur Synthese einer Vielzahl von Lokalanästhetika mit chemisch unterschiedlicher Grundstruktur. Ihre Gemeinsamkeiten beschrieb Löfgren (32) mit der allgemeinen Formel:

aromatischer Rest - Zwischenkette - Aminogruppe.

Als aktive Zentren kann man den polaren Carboxylsauerstoff der Zwischenkette und das sekundäre oder tertiäre Amin bezeichnen, die in einem Abstand von etwa 6 Å zueinander stehen (Kuschinsky, 31). Sie gehen nach der Theorie der Wirkstoffrezeptorbindung (Pfeiffer 1948) auf Grund ihrer elektrostatischen Kräfte Bindungen mit entgegengesetzt geladenen Reaktionsstellen des Rezeptors ein.

2.) Mögliche Ursachen von Komplikationen

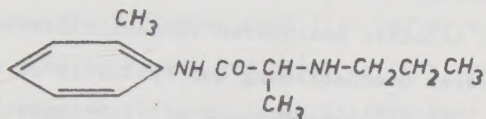
Mit der immer weiteren Verbreitung der Lokalanästhetika (Procain 1904) ging die Beobachtung ihrer Nebenwirkungen und der durch sie verursachten Komplikationen Hand in Hand. Sie sind zum Teil auf den Zusatz von Vasokonstringentia zurückzuführen, liegen aber zum größten Teil in der Natur des Lokalanästhetikums selbst begründet. Dies ist bedingt durch die Ausbreitungs- und Resorptionsgeschwindigkeit, den lokalen und allgemeinen Metabolismus und die Wirkung der Abbauprodukte. Diese Nebenwirkungen werden weiterhin durch exogene Faktoren, wie Dosierung, Konzentration, Injektionsgeschwindigkeit und -ort unter Umständen aggraviert.

Daraus ergibt sich, daß die Anforderungen an ein Lokalanästhetikum hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit hoch sein müssen. Es ist daher verständlich, daß immer neue Versuche unternommen werden, noch sicherere Präparate zu finden. Einige gute Lokalanästhetika wurden in den letzten Jahren in der Stoffklasse der Säureamide gefunden, unter ihnen wurde als erstes mit gutem Erfolg das tertiäre Amid Lidocain eingeführt (Löfgren, 32). In seiner Weiterentwicklung entstand das α -n-propylamino-2-methylpropionanilid Prilocain (Löfgren und Tegnér, 33).

3.) Chemische und physikalische Eigenschaften von Prilocain

Prilocain ist ein Aminoacylanilid mit der Formel:

PRILOCAIN



α -n-Propylamino-2-Methylpropionanilid

Empirische Summenformel: $C_{13}H_{20}N_2O$; Molekulargewicht 220,3.

Es ist gering löslich in Wasser, gut löslich in organischen Lösungsmitteln. Zur Anwendung kommt es in Form seines wasserlöslichen Hydrochlorids, das auch bei Sterilisation im Autoklaven stabil bleibt. Die 2%-ige Lösung des Hydrochlorids in Wasser hat einen p_H -Wert von 4,6.

4.) Pharmakologie des Prilocain

a) Lokalanästhetische Eigenschaften im Vergleich mit Lidocain

Die lokalanästhetischen Eigenschaften von Prilocain wurden gegen Lidocain als Standard getestet. Dabei fand sich

am isolierten Nerven des Frosches eine geringere Wirkung des Prilocain gegenüber Lidocain. Bei in vivo durchgeführten Untersuchungen (Ratten) beobachtete man jedoch die gleiche Wirksamkeit (Åström und Persson, 3). Eine Erklärung dieses Phänomens ist nach diesen Autoren in einem im Vergleich zu Lidocain geringeren vasodilatierenden Effekt und besserer Gewebsbindung des Prilocain zu suchen, was sich auch in einem Versuch mit radioaktivem $^{24}\text{NaCl}$ nachweisen ließ. Bei Prilocain stieg der ^{24}Na -Blutspiegel langsamer an und es fand sich eine höhere lokale Radioaktivität (Åström und Persson, 3; Åström, 4). Im Humanversuch fanden sich gleiche Wirkungsdauer und Latenz, bei Hautquaddeln eine verlängerte Dauer für Prilocain, ebenso bei Fingerblockaden (Erikson und Gordh, 13; Bonica, 7). In einer vergleichenden Untersuchung über die Wirksamkeit von Procain, Mepivacain und Prilocain im intrakutanen Quaddeltest konnte Warkotsch (45) diese Beobachtung bestätigen. Sowohl Prilocain wie Carbocain wiesen eine gegenüber Procain längere Wirkungsdauer bei schnellem Wirkungseintritt auf. Der Zusatz von Adrenalin zeigte relativ geringe Auswirkung, was Albert und Löfström (1) mit dem oben erwähnten vasokonstriktorischen und einem gewissen Adrenalineffekt erklärten. Die geringe Irritation des Gewebes wurde von Wiedling (47) nachgewiesen.

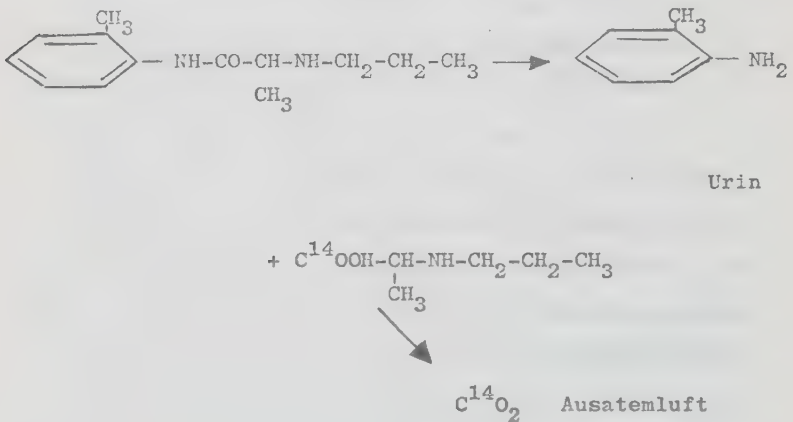
b) Toxizität

Der entscheidende Unterschied zwischen Lidocain und Prilocain liegt nach Wiedling (47) in der Toxizität, die bei Mäusen für Prilocain nur ca. 60 % der des Lidocain beträgt. Ähnliche Verhältnisse ergeben sich im Humanversuch, wo die Patienten nach i.v. Zufuhr von 200 mg Lidocain eine subjektiv und objektiv (Blutdruck, EEG) stärkere Beeinträchtigung ihres Allgemeinbefindens zeigte, als nach 200 mg und 400 mg Prilocain (Engleson et al., 12). Iwatsuki (23) sah toxische Reaktionen bei einer Dosis von 10 mg/kg, wobei zerebrale Exzitationserscheinungen im Vordergrund standen. Die geringe Beeinflussung von Herz und Kreislauf - ausgedrückt durch Blutdruckveränderungen - wurde auch von anderen Autoren bestätigt (Engleson et al., 12; Aström und Persson, 3). Ausdruck der geringen Toxizität ist auch der geringe Plasmaspiegel, der auf den vasokonstriktorischen Effekt, die gute Gewebsbindung und den schnelleren Abbau zurückgeführt wird (Lund, 35; Scott, 40).

c) Intermediärer Stoffwechsel

Die genaue Struktur des Prilocain-Metaboliten konnte bisher noch nicht ermittelt werden. Die relativ große Abbaugeschwindigkeit zeigt sich in der Beobachtung, daß nach zwei Stunden nur noch 2 - 3 % der Dosis als intakte Prilocain-Moleküle im Blut vorhanden sind (Aström, 4).

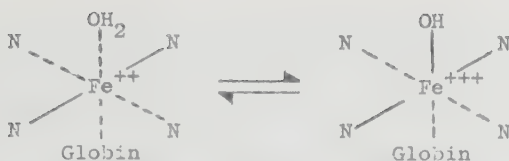
Als Hauptabbaueorgane beschreibt Geddes (17) nach Untersuchungen mit C^{14} die Leber und die Niere. Er fand innerhalb der ersten 22 Stunden 5 % als $C^{14}O_2$ in der Atemluft und 21 % im Urin. Analog zu den Verhältnissen bei Lidocain wird als einer der möglichen Abbaumechanismen die Hydrolyse mit folgender Decarboxylierung angenommen:



B. Methämoglobin

1.) Definition, chemische Eigenschaften

Methämoglobin (MHb) ist eine Oxydationsform des Hb, bei der das zweiwertige Fe^{++} zu dreiwertigen Fe^{+++} oxydiert ist. Dieses Fe^{+++} ist nicht mehr in der Lage Sauerstoff reversibel zu binden und damit für die Atem-



funktion des Blutes unwirksam. MHb ist sauerstoffärmer als HbO_2 (Heilmeyer, 20), es ist vielleicht als Abbaustufe des Hb anzusehen (Beutler, 5). Der einfachste Nachweis des MHb besteht darin, die Blutprobe an der Luft zu schütteln; dabei bleibt der braune Farbton erhalten, der beim normalen Blut in den hellroten Farbton des HbO_2 umschlägt. MHb besitzt Indikatoreigenschaften, es ist braun in neutralem bis saurem Milieu, in alkalischem bis zu einem pH -Wert von 8,5 dagegen rot (Heilmeyer, 20). Im nativen Blut liegt MHb in seiner sauren Form vor und besitzt charakteristische Absorptionsbanden bei einer Wellenlänge von 630 m μ , die bei Zusatz von Alkali verschwinden. Bei Zusatz reduzierender Mittel erhält man das Spektrum des reduzierten Hb (Heilmeyer, 20). Die MHb-Bildung ist ein reversibler Vorgang; MHb selbst besitzt keine toxische Wirkung und führt nicht zum vermehrten Zerfall von Erythrozyten (Codounis, 8; Jaffé, 24); auch die osmotische Resistenz bleibt unverändert (Jaffé, 24). Die Ablagerung erfolgt nur zellulär, d.h. die normale Serumfarbe bleibt erhalten

(Codounis, 9). Innenkörperanämien, die durch oxydative Sprengung des Hämringes Ausdruck einer Globindenaturierung und damit einer toxischen Schädigung des Erythrozyten sind, kommen allerdings im Zusammenhang mit MHB-bildenden Giften vor, der Grad der MHB-Bildung geht dabei aber nicht dem Grad der Innenkörperbildung parallel. Die Heinz'schen Innenkörperchen sind also wahrscheinlich nicht Folge der MHB-ämie, sondern es handelt sich dabei um zwei verschiedene Störungen auf Grund eines toxischen Einflusses (Hegglin, 19). Die Symptomatik der MHB-ämie hängt ab vom Grad der Umwandlung des HbO_2 zu MHB, d.h. von der verminderten O_2 -Kapazität des Blutes (Codounis, 8; Finch, 16).

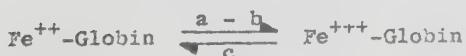
2.) Formen der Methämoglobinämie

Die MHB-ämien lassen sich in zwei Gruppen einteilen, die idiopathischen oder autotoxischen (Heilmeyer, 20) und die toxischen. Die idiopathischen MHB-ämien können bedingt sein durch eine Störung des Reduktasesystems, das für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts $\text{Fe}^{++}\text{-Globin} \rightleftharpoons \text{Fe}^{+++}\text{-Globin}$ verantwortlich ist, und am Hb selbst (abnormes Hb M, Jaffé, 24). Weiterhin konnten auch für manche Fälle, bei denen schon nach geringen Dosen MHB-bildender Agentien MHB, Hämolyse und Innenkörperanämie auftraten, Enzymdefekte als auslösender Faktor nachgewiesen werden (z.B. beim Favismus der Mangel an G-6P-Dehydrogenase). Die Symptomatik der idiopathischen MHB-ämie äußert sich in gelegentlicher

Dyspnoe, leichter Ermüdbarkeit, gelegentlichen Kopfschmerzen und geringer Erythrozytose. Toxische MHB-ämien können alimentär bedingt sein, was hauptsächlich im Kindesalter eine Rolle spielt, da die Erythrozyten besonders des Säuglings durch die geringe Reduktionskapazität des Hb F anfällig gegenüber Oxydantien sind. Für die medikamentös ausgelösten toxischen MHB-ämien kommen eine Reihe von Substanzen in Betracht, so z.B. Phenacetin, bestimmte Sulfonamide und Anti-Malaria-Medikamente. Vergiftungen mit Anilin und seinen Derivaten führen ebenfalls zur MHB-Bildung. Ganz allgemein kann man direkte und indirekte Oxydantien unterscheiden, wobei die direkten in vitro und in vivo, die indirekten dagegen nur in vivo wirksam sind. Zu der zweiten Gruppe ist wahrscheinlich auch das Aminoacylanilid Prilocain zu rechnen, dessen wirksamer Metabolit allerdings noch nicht identifiziert werden konnte.

3.) Biochemie der toxischen Methämoglobinbildung

Das Verhältnis des Hb zu seinem Oxydationsprodukt MHB im normalen Erythrozyten läßt sich durch eine Gleichung darstellen, in der das Gleichgewicht ganz auf die Seite des zweiwertigen HbFe^{++} verschoben ist:



- a: Oxydationsgeschwindigkeit
- b: Oxydationsschutzfaktor
- c: Reduktionsgeschwindigkeit

Bei der toxischen MHb-ämie wird dieses Gleichgewicht durch die Überforderung der Reduktionskapazität auf die Seite des MHb verschoben. Jaffe (24) bezeichnete folgende Faktoren als ausschlaggebend für den Grad der MHb-Bildung:

Dauer und Geschwindigkeit, mit der die Verbindung in die Erythrozyten eindringt

Geschwindigkeit ihres Abbaus und ihrer Elimination

Geschwindigkeit und Dauer, mit der die Verbindung in Stoffwechselprodukte mit geringerer oder größerer Oxydationskapazität verwandelt wird

Geschwindigkeit, mit der die Erythrozyten MHb reduzieren.

Den Vorgang der MHb-Bildung klärten Kiese und Mitarbeiter für eine Reihe von aromatischen Amiden auf, insbesondere für Anilin und seine Derivate p-Aminophenol und Phenylhydroxylamin (PHA), die nach Kiese und Kampfmeyer (26) durch Enzyme in den Mikrosomen der Leber entstehen, wobei die Spezifität dieser Enzyme noch unbekannt ist. Dieser Mechanismus scheint auch für die MHb-Bildung durch andere aromatische Substanzen mit primär oder sekundär oxydierbarer Aminogruppe zuzutreffen. Nach Kiese und Waller (27) handelt es sich um einen Kreisprozess, der die Bildung mehrerer Äq MHb durch ein Äq PHA ermöglicht. Er wird von einer Reihe enzymatischer Reaktionen unterhalten, die unter normalen Bedingungen der Reduktion von MHb zu Hb dienen (Kiese und Waller, 29). Die Giftwirkung eines MHb-bildenden Agens besteht also darin, daß durch seine

Reaktionsfähigkeit mit der MHB-Reduktase die Wirkung des Fermentsystems in ihr Gegenteil verkehrt wird.

Für die Reduktion des MHB sind eine Reihe von Ferment-systemen bekannt. Die Hauptrolle spielt nach Kiese und Waller (29) ein NADPH-abhängiges System, dessen Hydrierung bei der Vergärung der Glucose im Pentosephosphat-Zyklus erfolgt. In geringerem Maße ist auch ein NADH-abhängiges System beteiligt, das im Hexosephosphat-Zyklus hydriert wird. Weitere Hb-Schutzsysteme sind Glutathion, Ascorbinsäure, Katalase und Cystein. Auf die zentrale Bedeutung des intakten Glutathionstoffwechsels für die Zellintegrität des Erythrozyten haben Löhr und Mitarbeiter hingewiesen (34). Voraussetzung für den ungestörten Ablauf der Reduktion von MHB zu Hb, aber bei Anwesenheit von Giftstoffen auch für die Aufrechterhaltung des Kreisprozesses, sind also ausreichendes O_2 -Angebot, intakte Zellstruktur des Erythrozyten und ein intakter Kohlenhydratstoffwechsel, der für die Regeneration der Pyridinnukleotide NADH und NADPH unentbehrlich ist. Uehleke und Mitarbeiter (44) konnten eine Beschleunigung der MHB-Bildung nach PHA durch Zugabe des NADPH-regenerierenden Systems erreichen.

Für die Beendigung des Kreisprozesses, die abhängig von der Konzentration der zugeführten Substanz in ein bis drei Stunden erfolgt (Haan, Kiese und Werner, 18), ist nach Kiese, Reinwein und Waller (29) eine Entgiftung des oxydierenden Agens verantwortlich, da nach erneuter Zugabe dieser Substanz der MHb-Gehalt wieder anstieg.

4.) Pathophysiologie und Klinik der MHb-ämie

Die Pathophysiologie der MHb-ämie läßt sich im wesentlichen aus der Wirkung des MHb auf die O_2 -Transportfähigkeit des Blutes ableiten. Die Einschränkung der O_2 -Kapazität, die z.B. bei einem MHb-Gehalt von 5 % des Gesamt-Hb 1/20 beträgt, muß durch ein erhöhtes Herzminutenvolumen kompensiert werden. Wahrscheinlich durch Oxydation von Häm-Untergruppen (Jaffé, 24) erfolgt außerdem eine Linksverschiebung der O_2 -Bindungskurve, die dabei eine mehr S-förmige Konfiguration annimmt (Finch, 16). Für den Organismus bedeutet das eine erleichterte O_2 -Aufnahme in der Lunge, aber eine erschwerte O_2 -Abgabe im Gewebe, d.h. die Gefahr der Gewebshypoxie.

Klinisch tritt bei einem MHb-Gehalt des Blutes von etwa 1,5 g% eine Cyanose auf, die durch eine eigenartige blaßgraublaue Färbung der Haut charakterisiert ist. Erst wenn etwa 20 % des Gesamt-Hb in MHb umgewandelt sind, kann man als weiteres Symptom beim körperlich arbeitenden Menschen eine Erhöhung der Blutlaktase feststellen (Lund, 35).

Bei einem Gehalt von mehr als 30 % des Gesamt-Hb treten subjektive Beschwerden auf, die sich in Kopfschmerzen, Erbrechen und abdominellen Erscheinungen bis zu Koliken äußern. Der Tod tritt bei einem MHb-Gehalt von etwa 60 bis 70 % des Gesamt-Hb ein.

5.) Therapie der Methämoglobinämie

Zur Absättigung des noch vorhandenen freien Hb und zur Erhöhung des physikalisch im Blut gelösten O_2 wird Beatmung mit reinem O_2 empfohlen (Arena, 2). Eine schnelle Rückbildung ist durch langsame i.v. Injektion von 0,5 bis 1 mg/kg Methylenblau zu erreichen. Dieses wird bis zu einem Gleichgewicht durch ein NADH-abhängiges Enzym in Leukomethylenblau verwandelt, welches dann auf MHb reduzierend wirkt.

C. Bisherige klinische und experimentelle Untersuchungen über Methämoglobinbildung nach Prilocain

Nach den günstigen Ergebnissen der ersten Untersuchungen wurde Prilocain in großem Maße klinisch angewandt. Sadove (39) berichtet, es sei zuerst den Chirurgen aufgefallen, daß das Blut in ihrem Operationsbereich eine ungewöhnlich dunkle Färbung habe. Dann bemerkte auch er am Patienten eine deutliche Cyanose, ohne daß irgendeine Herz-Kreislaufstörung vorlag. Die spektroskopische Untersuchung des Blutfarbstoffs ergab eine deutliche Zunahme des MHb (normal bis

1 % des Gesamt-Hb). Den ersten spektroskopischen Nachweisen folgten in den nächsten Jahren zahlreiche detaillierte klinische und experimentelle Untersuchungen (Scott, 40; Daly, 10; Lund, 35; Crawford, 9; Sadove, 39; Hjelm und Holmdahl, 21; Tyuma, 43). Zunächst stellte sich heraus, daß in vitro mit Prilocain inkubiertes Blut keinerlei Veränderungen des MHB-Spiegels aufwies (Tyuma, 43; Scott et al., 40). Die Autoren schlossen daraus, daß die MHB-Bildung durch einen Metaboliten des Prilocain verursacht werden müsse, dessen genaue Struktur aber noch nicht ermittelt werden konnte. Daß größere Mengen MHB erst nach Abfall des Prilocainpiegels im Blute auftraten, unterstützte diese Annahme (Crawford et al., 9). Stoffwechseluntersuchungen mit C^{14} (Geddes, 17) wiesen darauf hin, daß es sich bei dem für die MHB-Bildung verantwortlichen Metaboliten wahrscheinlich um O-Toluidin oder eine verwandte Substanz handelt, die durch hydrolytische Spaltung im wesentlichen in der Leber und in geringerem Maße auch in der Niere und anderen Organen entsteht (Geddes, 17). In der Tat fanden Tyuma und Mitarbeiter (43) bei Anwendung von Prilocain und O-Toluidin in vitro und im Tierversuch (Katzen) eine gleichstarke MHB-Bildungspotenz für beide Substanzen, nämlich das Verhältnis:

$$\frac{\text{Anzahl der Mole gebildetes MHB}}{\text{Anzahl der Mole Test-Material}} = 1,0$$

(zum Vergleich:
Anilin 2,5
Phenacetin 0,14)

Bei den zahlreichen klinischen Untersuchungen wurde Prilocain bei allen Techniken der Lokalanästhesie (Infiltrations-Oberflächen- und Leitungsanästhesie) angewandt. Die Dosierungen schwankten von 200 - 300 mg in Konzentrationen von 0,5 - 3 % mit und ohne Adrenalinzusatz. Bis auf die Untersuchungen von Hjelm und Holmdahl (21) an neun gesunden Freiwilligen wurden die MHB-Messungen nach Prilocain anlässlich chirurgischer Eingriffe an Patienten vorgenommen, die weder Leber noch Nierenschädigungen aufwiesen. Das MHB-Maximum war durchschnittlich nach zwei bis vier Stunden erreicht (Tyuma, 43; Hjelm und Holmdahl, 21). Bei Zusatz von Adrenalin verzögerte sich dieser Zeitpunkt etwas, jedoch blieb die Höhe des MHB-Spiegels unverändert. Das Ausmaß der MHB-Bildung (nach Tyuma bei 10 mg/kg Prilocain nicht mehr als 10 % des Gesamt-Hb) zeigte beträchtliche individuelle Schwankungen, doch war die Dosis-Wirkungsabhängigkeit in fast allen Fällen unverkennbar. In keinem Fall kam es zu ernsthaften Störungen des Allgemeinzustands, und in fast allen Fällen lag der MHB-Wert nach 24 Stunden wieder im Normbereich. Einen schnellen Rückgang der Cyanose innerhalb von 30 bis 60 Minuten konnten Hjelm und Holmdahl (21), Crawford (9) und Sadove (39) nach i.v. Injektion von 0,5 bis 1mg/kg Methylenblau erzielen, während sich Ascorbinsäure als wirkungslos erwies. Andere blutchemische Untersuchungen (z.B. Haptoglobin, Bilirubin und Transaminasen) zeigten während der Versuche nur geringe

Schwankungen, lediglich Hjelm und Holmdahl (21) berichten über eine leichte Zunahme der Heinz'schen Innenkörperchen bei Dosen von 1200 mg, die auf eine toxische Schädigung des Globinanteils im Hb hindeuten könnte.

Die klinische Bedeutung der durch Prilocain hervorgerufenen MHb-ämie liegt also nach den bisherigen Untersuchungen im wesentlichen in der Gefahr der Hypoxie, die nach Bodansky (6) aber erst bei einem MHb-Gehalt von 15 bis 20 % des Gesamt-Hb von Bedeutung wird. So bezeichnen Lund (33) sowie Tyuma und Mitarbeiter (43) den MHb-Anstieg bis zu einer Dosierung von 600 mg Prilocain als unbedenklich, Sadove (39) und Crawford (9) sprechen von einem sprunghaften Anstieg des MHb-Maximum bei einer Dosierung von 800 bis 900 mg.

D. Eigene Untersuchungen

1.) Fragestellung

Ausgehend von der klinischen Beobachtung von Cyanosen waren in den letzten Jahren Anstieg und Abfall des MHb im wesentlichen nach hohen Dosen von Prilocain (über 600 mg) an Patienten untersucht worden. In der vorliegenden Arbeit sollte nun die Frage geklärt werden, ob und in welcher Weise sich der MHb-Spiegel gesunder Personen bei einer Dosierung von 180 bis 400 mg Prilocain (2 bis 6 mg/kg) verändert.

2.) Material und Methode

Prilocain wurde in 1%-iger Lösung ohne Adrenalin-zusatz verwendet. Dreißig gesunde Freiwillige (Hb über 13 g%) im Alter von 18 bis 28 Jahren waren in fünf Gruppen zu je drei weiblichen und drei männlichen Versuchspersonen aufgeteilt. Jede Gruppe erhielt eine einheitliche Dosierung von zwei, drei, vier, fünf bzw. sechs mg/kg in einer einzigen Injektion. Um tagesbedingte Meßschwankungen auszuschließen, wurden an einem Tage jeweils zwei verschiedene Dosen in Doppelbestimmung getestet. Die Injektion erfolgte durch fächerförmige s.c. und i.m. Infiltrationsanästhesie in den Oberschenkel. Die Versuchspersonen blieben anschließend noch zwei Stunden unter Beobachtung und konnten sich dann frei bewegen.

3.) Messungen

Nach Abnahme eines Leerwertes wurden durch eine i.v. gelegte Braundüle am Unterarm stündlich über einen Zeitraum von acht Stunden Blutproben entnommen. Die Bestimmung des MHB geschah nach der Methode von Evelyn und Malloy (15), beschrieben in Richterich, Klinische Chemie (38). Sie basiert auf dem Prinzip, daß das charakteristische Absorptionsmaximum des MHB bei 630 mμ nach Zugabe von Kaliumcyanid verschwindet. Aus der Differenz der optischen Dichten vor und nach Zugabe des

Kaliumcyanid bei einer Wellenlänge von 630 mμ läßt sich daher der MHB-Gehalt der Blutprobe bestimmen. Dieses Verfahren wurde bei zwei Ansätzen angewendet, wobei im Ansatz A durch Kaliumferricyanid alles Hb zu MHB oxydiert wurde, im Ansatz B dagegen sich nur das bereits vorhandene MHB befand. Der Quotient der Extinktionsdifferenzen bei 630 mμ ist dann direkt der MHB-Konzentration proportional. Gemessen wurde an einem Zeiss Spektrophotometer (Modell Nr. M4QII 2004).

Das Hb wurde nach der Cyanhämoglobinmethode an einem Eppendorf Spektrometer (Modell Nr. 11022996) bestimmt. Zusätzlich wurde zweimal der Hämatokrit gemessen, um eventuelle größere Blutvolumenänderungen während des Tages zu erfassen.

4.) Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die Varianzanalyse nach R.A.Fisher angewandt. Die Varianz einer Meßreihe ist das Quadrat der Standardabweichung und läßt sich berechnen nach der Formel:

$$\sum^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

$\sum (x_i - \bar{x})$ = Summe der Quadrate der Einzelabweichungen vom Mittelwert. Die Varianzanalyse ist ein statistisches Verfahren, das den Unterschied der Mittelwerte mehrerer

Einflußfaktoren unabhängig voneinander prüft. Die Varianzen verschiedener Einflußfaktoren einer Meßreihe addieren sich zu einer Gesamtvarianz, die bei der Varianzanalyse in ihre Teilkomponenten zerlegt werden kann. Einflußfaktoren sind bei den vorliegenden Versuchen die verabreichten Dosen Prilocain, die Meßzeiten, das Verhalten der beiden Geschlechter und die Versuchspersonen. Die Dosen wurden auf eine Dosis-Wirkungsrelation hin untersucht, die Zeiten hinsichtlich der Änderung des MHB-Gehaltes innerhalb von acht Stunden nach der Injektion. Weiter interessierte, ob die beiden Geschlechter in verschiedener Weise auf das Medikament reagieren und inwieweit die Reaktionen der sechs Personen jeder Gruppe voneinander abweichen. Alle diese Faktoren lassen sich bei der Varianzanalyse getrennt unter Vernachlässigung der anderen Faktoren betrachten. Untersucht wurde ebenfalls die Wechselwirkung, die sich auf das Verhalten der einzelnen Komponenten eines Faktors gegenüber einem anderen Faktor bezieht. So wurden z.B. die Kurven der MHB-Werte bei den verschiedenen Dosen auf ihre Parallelität im Verlauf der Meßzeit untersucht, wobei das unterschiedliche Niveau der Kurven unberücksichtigt blieb.

Insgesamt wurde geprüft, ob die durch die verschiedenen Einflußfaktoren bedingte Varianz größer ist als die aus dem varianzanalytischen Modell abzuleitende Residualvarianz (siehe Spalte F-Test der Tabelle). Nach der Ver-

suchsanordnung, bei der für jede Dosis bei beiden Geschlechtern verschiedene Versuchspersonen untersucht wurden, bei allen Versuchspersonen jedoch zu acht übereinstimmenden Zeitpunkten gemessen wurde, liegt insgesamt ein partiell-hierarchisches Modell einer Varianzanalyse mit den übergeordneten Faktoren Geschlecht und Dosen und den untergeordneten Faktoren Versuchspersonen vor. Für dieses Modell ergaben sich die F-Tests der Tabelle. (Näheres über das Modell siehe Dudeck, 11).

Die Beurteilung des Quotienten der mittleren Abweichungsquadrate (MAQ in der Tabelle) geschieht dabei nach der F-Verteilung mit den entsprechenden Freiheitsgraden in Zähler und Nenner. Ist der Quotient F kleiner als der entsprechende Wert der F-Verteilung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,05$, so läßt sich ein Unterschied zwischen den Gruppen nicht sicher nachweisen. Als auffällig wird der Unterschied bezeichnet, wenn F zwischen den Werten für $P = 0,05$ und $P = 0,01$ liegt. Die Varianz zwischen den Gruppen ist gesichert größer als die aus dem varianzanalytischen Modell abzuleitende Bezugsvarianz (s. Spalte F-Test der Tabelle), wenn der Quotient F größer als der entsprechende F-Wert der F-Verteilung für die Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,01$ ist.

Art der Varianz		SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
1	zwischen den Dosen	348.53500	4	87.13375	$MAQ_1:MAQ_3$	9.78480	P 0,001
2	zwischen den Geschl.	17.38277	1	17.38277	$MAQ_2:MAQ_3$	1.95202	-
12		75.84642	4	18.96160	$MAQ_{12}:MAQ_3$	2.12931	-
3(1,2)		178.10023	20	8.90501	-	-	-
4	zwischen den Zeiten	171.42870	7	24.48981	$MAQ_4:MAQ_{34}$	21.03104	P 0,001
14	Wechselwirkung	55.55331	28	1.98405	$MAQ_{14}:MAQ_{34}$	1.70383	0.05 P 0.01
24		3.44359	7	0.49194	$MAQ_{24}:MAQ_{34}$	0.42246	-
124		34.04926	28	1.21605	$MAQ_{124}:MAQ_{34}$	1.04430	-
34(1,2)		163.02543	140	1.10446	-	-	-
Gesamtvarianz		1047.36469	230	-	-	-	-

SAQ = Summe aller Abweichungsquadrate

MAQ = mittleres Abweichungsquadrat (Varianz); MAQ = SAQ/f

f = Freiheitsgrad, d.h. Zahl der unabhängigen Werte

Tabelle: Übersicht über die Varianzanalyse

5.) Ergebnisse

Wie aus den Abbildungen 1-7 hervorgeht, besteht eine deutliche Dosis-Wirkungsabhängigkeit. Um einen besseren Überblick über den tatsächlichen Anstieg des MHB zu erhalten, wurden die Mittelwerte aller fünf Gruppen in Abbildung 1 als Differenzen zwischen Leerwert und Meßwert angegeben. Der Anstieg des MHB über den Normwert hinaus ließ sich bei allen Gruppen statistisch sichern ($P = 0,001$). Mit einem Anstiegsmaximum um jeweils 1, 2 und 3 % des Gesamt-Hb gegen den Ausgangswert war er verhältnismäßig gering bei den 2 bis 4 mg/kg-Gruppen, während bei der 5 mg/kg-Gruppe die durchschnittliche Zunahme gegenüber dem Leerwert 5 % des Gesamt-Hb betrug. Die maximalen Werte nach Injektion von 6 mg/kg lagen in demselben Bereich, nur verlief die Kurve in ihrem abfallenden Teil etwas flacher, was auf eine langsamere Reduktion des MHB bei dieser Dosierung hinweist.

Der Anstieg der MHB-Werte konnte in Abhängigkeit von der Zeit beobachtet werden (s. Abb. 1-7). Das Maximum der MHB-Konzentration trat 1-2 Stunden nach der Injektion auf, anschließend kam es zu einem langsamen Absinken des MHB im Blut und nach acht Stunden lagen die meisten Werte wieder im Normbereich. Eine Kontrolle nach 24 Stunden wurde bei sechs Versuchspersonen durchgeführt, deren MHB-Werte nach acht Stunden

noch erhöht waren; dabei ergab sich eine völlige Normalisierung. Bei der 3 mg/kg-Gruppe war das Auftreten eines zweiten Maximum sechs Stunden nach der Injektion auffallend (s. Abb. 4). Der Signifikanztest konnte diesen zweiten Anstieg allerdings nicht bestätigen.

Eine unterschiedliche Reaktion der Geschlechter war statistisch nicht signifikant.

Die MHb-Werte der einzelnen Versuchspersonen innerhalb einer Gruppe zeigten eine große individuelle Schwankungsbreite (s. Abb. 2-7), eine Dosis-Wirkungsrelation war aber in allen Fällen zu erkennen.

Eine Untersuchung der Wechselwirkung zwischen den MHb-Werten bei den einzelnen Dosen und der Zeit ergab, daß die Kurven innerhalb der Meßzeit nicht streng parallel verlaufen.

Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens trat nicht auf; in einem Fall wurde eine Cyanose der Lippen und Nägel beobachtet, wobei die MHb-Konzentration auf 11,25 % des Gesamt-Hb (= 1,71 g%, s. Abb.6) angestiegen war.

Die Standardabweichung zwischen den Doppelbestimmungen beträgt 0,05.

Zeit Dosis	0	1	2	3	4	5	6	7	8
2 mg	2.90	3.84	3.93	3.85	3.39	2.89	2.98	2.99	2.78
3 mg	2.22	2.82	4.29	4.12	2.90	2.76	3.33	2.49	1.72
4 mg	1.68	4.06	4.96	4.36	3.65	3.42	3.42	3.32	2.76
5 mg	2.86	6.04	8.07	7.93	7.14	6.55	4.99	4.42	3.81
6 mg	3.12	5.86	8.24	8.12	7.43	6.27	5.21	5.86	5.22

Tabelle: Übersicht über die Mittelwerte der gemessenen
MHB-Konzentrationen der verschiedenen Gruppen

6.) Nachtrag

Da sich bei der Ausführung der Untersuchungen nach der Methode von Evelyn und Malloy Schwankungen bei der Leerwertbestimmung bemerkbar machten, wurden noch sechs weitere Versuche mit Dosierungen von 4 - 6 mg/kg nach einer modifizierten Methode (Struck, 41) vorgenommen. Die Abweichungen von der Standardmethode sind aus der folgenden Gegenüberstellung ersichtlich.

<u>Evelyn und Malloy</u>	<u>Struck</u>
0,2 ml frisch entnommenes Blut werden	0,3 ml frisch entnommenes Blut werden
direkt in 5 ml aqua dest. hämolysiert	nach Auswaschung in 10 ml physiol. NaCl in 5 ml aqua dest. hämolysiert
10 min zur Hämolysen stehen lassen	10 min zur Hämolysen stehen lassen
dazu Collidinpuffer p_H 7,0 scharf zentrifugieren (5 min)	dazu Collidinpuffer p_H 7,0 scharf zentrifugieren (5 min)
Überstand in Küvette A und B	Überstand in Küvette A und B
Zu A ein Tropfen 5%-ige Kaliumferricyanidlösung, zu B ein Tropfen aqua dest.	Zu A ein Tropfen 20%-ige Kaliumferricyanidlösung, zu B ein Tropfen aqua dest.
Extinktionsmessung bei 630 m μ	Extinktionsmessung bei 623 m μ
Zu A und B ein Tropfen 5%-ige KCN-Lösung	Zu A und B ein Tropfen 10%-ige KCN-Lösung
Nach 5 min Extinktionsmessung bei 630 m μ	Nach 5 min Extinktionsmessung bei 623 m μ

Hierbei wurden Leerwerte von 0,7 bis 1,5 % des Gesamt-Hb gemessen; der maximale Anstieg der MHb-Konzentration lag im gleichen Bereich wie bei den vorangegangenen Untersuchungen. Er betrug bei einer Dosierung von 4 mg/kg im Mittel 3 % und bei einer Dosierung von 5 und 6 mg/kg im Mittel 5,5 % des Gesamt-Hb.

E. Diskussion

Bei der diskreten Symptomatik einer mäßigen MHb-ämie, wie sie nach mittleren Dosen Prilocain auftritt, ist es nicht verwunderlich, daß diese Nebenwirkung in der ersten Zeit der klinischen Erprobung nicht auffiel. Im Bereich der zunächst empfohlenen Maximaldosis (200 mg ohne Adrenalin und 400 mg bei Verwendung von Adrenalinzusatz), war auch nicht mit dem Auftreten des Hauptsymptoms der MHb-ämie, der Cyanose, zu rechnen. Da sich das Medikament als sehr gut verträglich erwies, konnte man es wagen, größere Mengen anzuwenden, auch in mehrfacher Injektion, da Prilocain keine kumulative Wirkung besitzt. So berichtet Scott (40) über Anwendung von Dosen im Bereich von 400 - 2100 mg (im Dauertropf über 4-8 Stunden bei epiduraler Anästhesie), Daly (10) bei gleicher Technik und Anwendung über Dosierungen von 500 - 1520 mg. Wendl (46) fand nach dreijähriger klinischer Erprobung, daß bei Verwendung von Prilocain eine Dosierung möglich sei, die um 30 % höher liegt als die ursprünglich in Anlehnung an die Maximaldosis für Lidocain empfohlene.

Die nach hohen Dosen auftretende Cyanose war dann allerdings ein Alarmsignal, denn eine Cyanose, die durch eine Zunahme des reduzierten Hb im strömenden Blut auf ein Drittel des Gesamt-Hb bedingt ist, bedeutet akute Gefahr für den Organismus. Demgegenüber weist schon das Fehlen einer Mitbeteiligung von Herz und Kreislauf auf den nicht so bedrohlichen Charakter der Cyanose durch MHB-Bildung hin. Das Ergebnis der obigen Untersuchungen, bei denen die Versuchspersonen durch die MHB-ämie in ihrem Allgemeinbefinden in keiner Weise beeinträchtigt waren, unterstützt diese These. Dagegen steht die Tatsache, daß wir bei geringen Mengen Prilocain von 180 - 200 mg eine erhöhte Oxydationsrate des Hb ($\text{Fe}^{++} \rightleftharpoons \text{Fe}^{+++}$) nachweisen konnten, daß also die Injektion von Prilocain für den Organismus keine indifferente Maßnahme darstellt. Erschwerend kommt hinzu, daß die Anwendung von Dosen, die bei Gesunden keinerlei größere Veränderungen des Blutbildes hervorrufen, bei speziellen Patientengruppen schwerere Symptome bewirken können. Zu dieser Gruppe mit erhöhter Neigung zur MHB-Bildung kann man z.B. Säuglinge mit ihrem besonders leicht oxydierbaren HbF rechnen, ebenso Patienten mit einem angeborenem Enzymdefekt, der sich bei normaler Belastung des Hb-Reduktionssystems nicht bemerkbar macht. Dazu kommen Personen mit Anämien oder Verletzte im Schock nach großen Blutverlusten, die von vorneherein mit einer Verminderung des Hb und damit einer Einschränkung ihrer O_2 -Kapazität belastet sind.

Begrifflicherweise stößt es auf Schwierigkeiten, bei allen Patienten eine Tendenz zur MHB-Bildung vorher zu diagnostizieren, sodaß die Nebenwirkung der MHB-Bildung doch als eine Minderung der Vorzüge des Prilocain anzusehen ist.

F. Zusammenfassung

Die MHB-bildende Wirkung des Prilocain wurde für Dosierungen von 2, 3, 4, 5 und 6 mg/kg an dreißig gesunden Jugendlichen untersucht. Dabei wurde ein geringer, aber statistisch signifikanter Anstieg des MHB bereits bei der geringsten Dosis von 2 mg/kg und ein mäßiger bis deutlicher Anstieg nach Dosen von 3 bis 6 mg/kg festgestellt. Weiter zeigten sich eine gute Dosis-Wirkungsrelation und ein Anstieg des MHB-Spiegels im Blut in Abhängigkeit von der Zeit. Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens trat nicht auf, in einem Falle wurde nach Injektion von 5 mg/kg eine leichte Lippen- und Nagelcyanose beobachtet.

G. Literaturverzeichnis

- 1.) ALBERT, J. and B. LÖFSTRÖM: Effects of Epinephrine in solutions of local anesthetic agents. *Acta anaesth. Scand.*, Suppl. XVI, 71-77 (1965).
- 2.) ARENA, J.M.: Poisoning. Springfield 1963, 6-9.
- 3.) ASTRÖM, A. and N.H. PERSSON: Some Pharmacological properties of o-methyl-a-propylaminopropionanilide, a new local anesthetic. *Brit. J. Pharmacol.* 16, 32-34 (1961).
- 4.) ASTRÖM, A.: Factors affecting the action of Citanest in vivo. *Acta anaesth. Scand.*, Suppl. XVI, 23-27 (1965).
- 5.) BEUTLER, E. and M. BALUDA: The role of methemoglobin in oxidative degradation of hemoglobin. *Acta haemat.* 27, 321-333 (1962)
- 6.) BODANSKY, O: Methemoglobin and methemoglobin producing compounds. *Pharmacol. Rev.*, 3, 144-196 (1951).
- 7.) BONICA, J.J., S. ENGLESSON and A. O'KEEFE: Clinical evaluation of local anesthetics, VII, Citanest. *Acta anaesth. Scand.*, Suppl. XVI, 205-213 (1965).
- 8.) CODOUNIS, A.: Methämoglobinämien. *Hdb. d. ges. Hämatol.* Bd. III, München-Berlin 1960, 709-728.
- 9.) Crawford, O.B.: Methemoglobin in man following the use of prilocaine. *Acta anaesth. Scand.*, Suppl. XVI, 183-188 (1965).
- 10.) DALY, D.J., J. DAVENPORT and M.C. NEWLAND: Methemoglobinemia following the use of prilocaine (Citanest). *Brit. J. Anesth.*, 36, 737-739 (1964).

- 11.) DUDECK, J.: Partiell-hierarchisches Modell der Varianz-analyse. Pers. Mitteilung.
- 12.) ENGLESSON, S. et al.: Differences in tolerance to intra-venous xylocaine^R and citanest^R. Acta anaesth. Scand., Suppl. XVI, 141-145 (1965).
- 13.) ERIKSSON, E. and T. GORDH: Clinical trials of a new local anesthetic. Acta anaesth. Scand., Suppl. II, 81-85 (1959).
- 14.) ERIKSSON, E.: L 67 - Experimental evaluation of a new local anesthetic in man. Acta anaesth. Scand., 5, 191-205 (1961).
- 15.) EVELYN, K.A. and H.T. MALLOY: Microdetermination of oxy-hemoglobin, methemoglobin and sulfhemoglobin in a single blood sample. J. Biol. Chem. 126, 655-662 (1938).
- 16.) FINCH, C.A.: Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. New Engl. J. Med. 239, 470-478 (1948).
- 17.) GEDDES, J.C.: Studies of the metabolism of citanest^R. Acta anaesth. Scand., Suppl. XVI, 37-44 (1965).
- 18.) HAAN, J., M. KIESE und A. WERNER: Reduktion von Nitrosobenzol zu Anilin in roten Blutzellen. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 235, 365-372 (1959).
- 19.) HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 9. Aufl. Stuttgart 1963, 280-281.
- 20.) HEILMEYER, L.: Lehrbuch der spez. Pathophysiologie. Stuttgart 1960, 4-5.
- 21.) HJELM, M. and M.H. HOLMDAHL: Biochemical effects of aromatic amines. II. Cyanosis, methemoglobinemia and Heinz-body formation induced by a new local anesthetic agent. Acta anaesth. Scand., 2, 99-120 (1965).

- 22.) HJELM, M. and M.H. HOLMDAHL: Clinical chemistry of prilocaine and clinical evaluation of methemoglobinemia induced by this agent. Acta anaesth. Scand., Suppl. XVI, 161-170 (1965).
- 23.) IWATSUKI, K. et al.: Comparative study of Citanest and Xylocaine in clinical use. Acta anaesth. Scand., Suppl. XVI, 277-280 (1965).
- 24.) JAFFE, E.R. and HELLER: Methemoglobinemia in man. Progr. in Hematol., vol. 4, New York 1964, 48-71.
- 25.) JOSEPH, D.: Methemoglobinemia and anesthesia. Brit. J. Anesth. 4, 309-315 (1962).
- 26.) KAMPMEYER, H. and M. KIESE: Further factors affecting the hydroxylation of aniline and some of its derivatives by liver microsomes. Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 246, 397-412 (1964).
- 27.) KIESE, M. und H. WALLER: Kinetik der Hämoglobinbildung. VII. Die Stoffwechselvorgänge in roten Zellen bei der Hämoglobinbildung durch den Kreisprozess Phenylhydroxylamin-Nitrosobenzol. Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 211, 345-361 (1950).
- 28.) KIESE, M. und I. REINWEIN: Kinetik der Methämoglobinbildung. IX. Die Reduktion von Hämoglobin durch Phenylhydroxylamin. Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 211, 402-409 (1950).
- 29.) KIESE, M., REINWEIN und H.D. WALLER: Kinetik der Hämoglobinbildung. IV. Die Hämoglobinbildung durch Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol in roten Zellen. Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 210, 393 (1950).

- 30.) KILLIAN, H.: Lokalanästhesie und Lokalanästhetika.
Stuttgart 1959, 85.
- 31.) KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN.: Kurzes Lehrbuch der
Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl. Stuttgart
1966, 287.
- 32.) LÖFGREN, N.: Studies on local anesthetics. Xylocaine.
A new synthetic drug. Arkiv för Kemi, Mineral. 22 A, 18
(1948).
- 33.) LÖFGREN, N. and C. TEGNER: Studies on local anesthetics.
XX. Synthesis of some α -monoalkylamin-2-methylpropion-
anilides. A new useful anesthetic. Acta chem. Scand.
14, 486-490 (1960).
- 34.) LÖHR, G.W. et al.: Toxische hämolytische Anämien.
Med. Klin. 52, 2111-2119 (1963).
- 35.) LUND, P.C.: Citanest and methemoglobinemia. Acta anaesth.
Scand., Suppl. XVI, 189-196 (1965).
- 36.) LUND, P.C. and H. CWIK: Citanest, a clinical and
laboratory study. Anaesth. and Analg. - Current
Research., 44, no. 5, 6 (1965).
- 37.) PFEIFFER, C.C.: Nature and spatial relationship of the
prosthetic chemical groups required for maximal
muscarinic action. Science 107, 94 (1948).
- 38.) RICHTERICH, R.: Klinische Chemie. Frankfurt 1965, 291.
- 39.) SADOVE, M. et al.: Methemoglobinemia - an effect of a
new local anesthetic, L-67 (Prilocain). Acta anaesth.
Scand., Suppl. XVI, 175-182 (1965).

- 40.) SCOTT, D.B. et al.: Methemoglobinemia due to Prilocain.
Lancet (London) 7362, 728-729 (1964).
- 41.) STRUCK, H.: Methode zur MHb-Bestimmung. Pers. Mitteilung.
- 42.) TRUANT, A.P.: Local anesthetic and toxicologic properties
of Citanest. Acta anaesth. Scand., Suppl. XVI,
19-22 (1965).
- 43.) TYUMA, J. et al.: Methemoglobin formation by a new
local anesthetic, L-67. Far East J. Anesth., 5,
32-52 (1965).
- 44.) UEHLEKE, H. et al.: Begrenzende Faktoren der Methämoglobinbildung durch Phenylhydroxylamin in Hämolysaten verschiedener Tierarten. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 254, 152-158 (1966).
- 45.) WARKOTSCH, B.: Vergleichende Untersuchungen der Wirksamkeit verschiedener Lokalanästhetika. Med. Diss. Mainz 1965.
- 46.) WENDL, H.K.: The dosage of Citanest^R. Acta anaesth. Scand., Suppl. XVI, 249-254 (1965).
- 47.) WIEDLING, S.: Studies on a-n-propylamino-2-methylpropionanilide, a new local anesthetic. Acta pharmacol. et toxicol. 17, 233-244 (1960).

A N H A N G

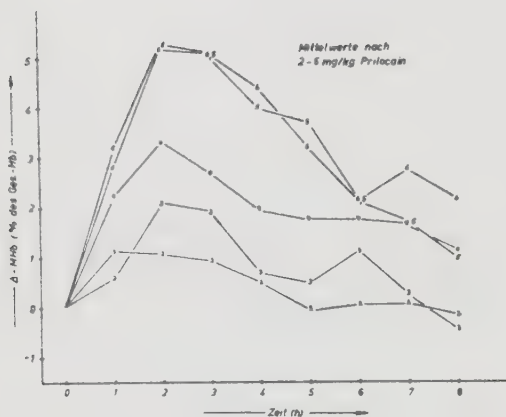


Abb.1 Mittelwerte des MHB-Anstiegs in Prozent des Gesamt-Hb bei fünf verschiedenen Untersuchungsgruppen nach subcutaner und intramuskulärer Infiltration von 2, 3, 4, 5, 6 mg/kg Körpergewicht Prilocain.

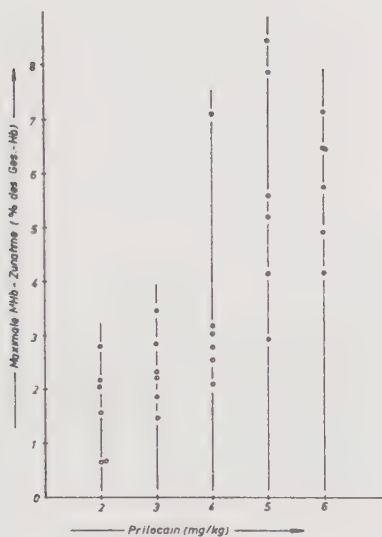


Abb. 2 Maximale Zunahme des MHB in Prozent des Gesamt-Hb nach Injektion von 2, 3, 4, 5, 6 mg/kg Körpergewicht Prilocain. Breite Streuung der individuellen Werte innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen.

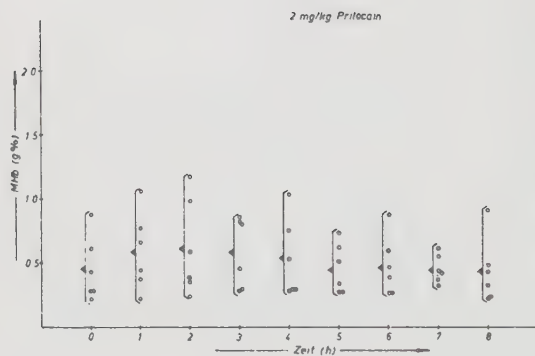


Abb.3 MHB-Spiegel in g% nach Injektion von 2 mg/kg Körpergewicht Prilocain während einer Meßperiode von acht Stunden.

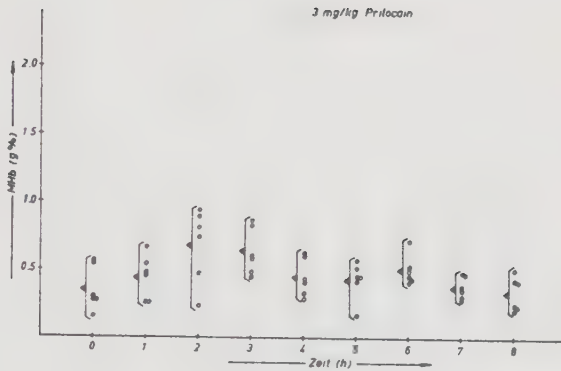
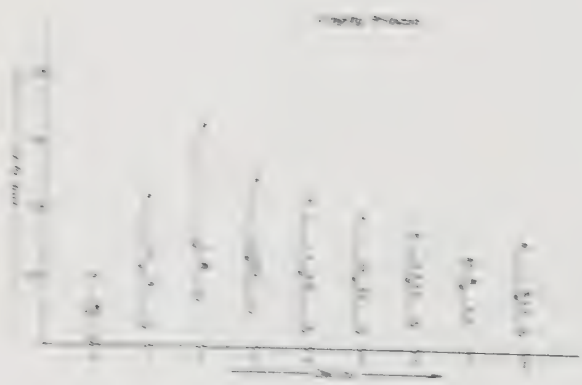


Abb.4 MHB-Spiegel in g% nach Injektion von 3 mg/kg Körpergewicht Prilocain während einer Meßperiode von acht Stunden.



1s	2s	2p	3s	3p	3d	4s	4p	4d	4f	5s	5p	5d	5f	6s	6p	6d	6f	7s	7p	7d	7f	8s	8p	8d	8f	9s	9p	9d	9f	10s	10p	10d	10f	11s	11p	11d	11f	12s	12p	12d	12f	13s	13p	13d	13f	14s	14p	14d	14f	15s	15p	15d	15f	16s	16p	16d	16f	17s	17p	17d	17f	18s	18p	18d	18f	19s	19p	19d	19f	20s	20p	20d	20f	21s	21p	21d	21f	22s	22p	22d	22f	23s	23p	23d	23f	24s	24p	24d	24f	25s	25p	25d	25f	26s	26p	26d	26f	27s	27p	27d	27f	28s	28p	28d	28f	29s	29p	29d	29f	30s	30p	30d	30f	31s	31p	31d	31f	32s	32p	32d	32f	33s	33p	33d	33f	34s	34p	34d	34f	35s	35p	35d	35f	36s	36p	36d	36f	37s	37p	37d	37f	38s	38p	38d	38f	39s	39p	39d	39f	40s	40p	40d	40f	41s	41p	41d	41f	42s	42p	42d	42f	43s	43p	43d	43f	44s	44p	44d	44f	45s	45p	45d	45f	46s	46p	46d	46f	47s	47p	47d	47f	48s	48p	48d	48f	49s	49p	49d	49f	50s	50p	50d	50f	51s	51p	51d	51f	52s	52p	52d	52f	53s	53p	53d	53f	54s	54p	54d	54f	55s	55p	55d	55f	56s	56p	56d	56f	57s	57p	57d	57f	58s	58p	58d	58f	59s	59p	59d	59f	60s	60p	60d	60f	61s	61p	61d	61f	62s	62p	62d	62f	63s	63p	63d	63f	64s	64p	64d	64f	65s	65p	65d	65f	66s	66p	66d	66f	67s	67p	67d	67f	68s	68p	68d	68f	69s	69p	69d	69f	70s	70p	70d	70f	71s	71p	71d	71f	72s	72p	72d	72f	73s	73p	73d	73f	74s	74p	74d	74f	75s	75p	75d	75f	76s	76p	76d	76f	77s	77p	77d	77f	78s	78p	78d	78f	79s	79p	79d	79f	80s	80p	80d	80f	81s	81p	81d	81f	82s	82p	82d	82f	83s	83p	83d	83f	84s	84p	84d	84f	85s	85p	85d	85f	86s	86p	86d	86f	87s	87p	87d	87f	88s	88p	88d	88f	89s	89p	89d	89f	90s	90p	90d	90f	91s	91p	91d	91f	92s	92p	92d	92f	93s	93p	93d	93f	94s	94p	94d	94f	95s	95p	95d	95f	96s	96p	96d	96f	97s	97p	97d	97f	98s	98p	98d	98f	99s	99p	99d	99f	100s	100p	100d	100f
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------

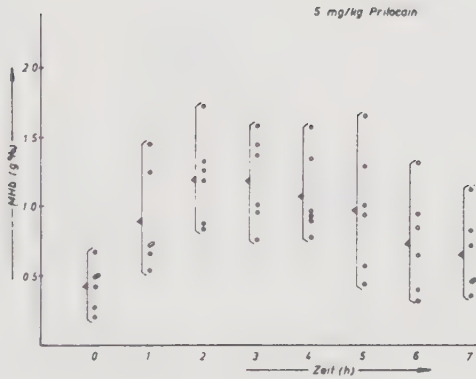


Abb. 6 MHb-Spiegel in g% nach Injektion von 5 mg/kg Körpergewicht Prilocain während einer Meßperiode von acht Stunden.

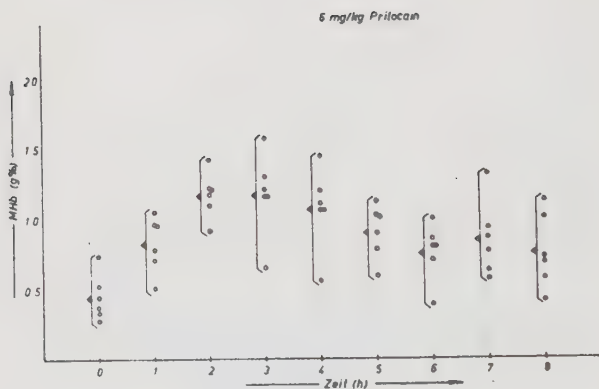


Abb. 7 MHB-Spiegel in g% nach Injektion von 6 mg/kg Körpergewicht Prilocain während einer Meßperiode von acht Stunden.

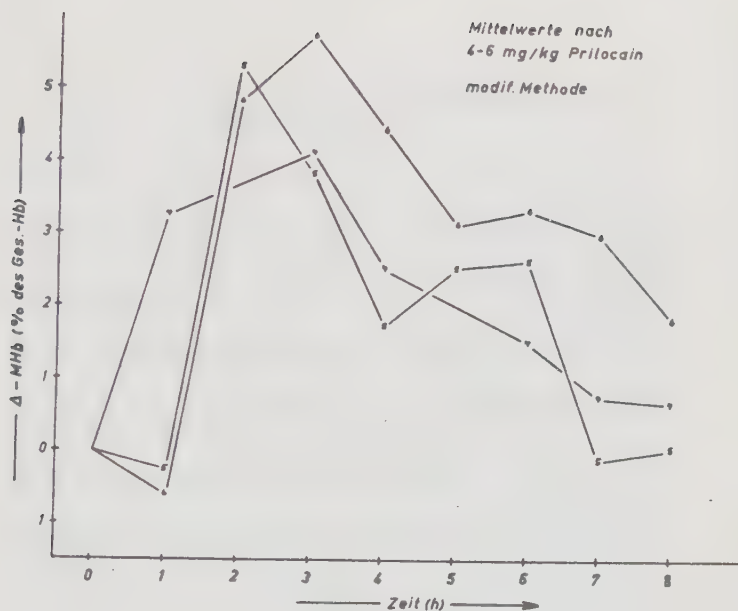


Abb. 6 Mittelwerte des MHB-Anstiegs in Prozent des Gesamt-Hb bei drei verschiedenen Untersuchungsgruppen nach subcutaner und intramuskulärer Infiltration von 4, 5, 6 mg/kg Körpergewicht Prilocain. Modifizierte Methode.

Die vorliegende Arbeit wurde während der Jahre 1967 und 1968 im Institut für Anästhesiologie der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz durchgeführt. Herrn Prof. Dr. R. Frey danke ich für sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit. Herrn Privatdozent Dr. H. Nolte, der das Thema stellte, gilt mein besonderer Dank für viele Anregungen und seine Unterstützung bei der Durchführung der Messungen und der Diskussion ihrer Ergebnisse. Herrn Dr. J. Dudeck danke ich für seine Beratung bei der statistischen Auswertung der Meßergebnisse. Die Untersuchungen wurden ermöglicht durch von Herrn Dr. P. Baum und Herrn Prof. Dr. H. Ehrenberg zur Verfügung gestellte Geräte. Frä. H. Liesner danke ich für ihre Sorgfalt und Einsatzbereitschaft bei den Laborbestimmungen.

Lebenslauf

Am 25. August 1942 wurde ich als Tochter des Facharztes für Chirurgie Professor Dr. med. Klaus Ebhardt und seiner Ehefrau Gisela, geb. Meisner in Pforzheim geboren. Nach dem Besuch der Volksschulen in Öschelbronn bei Pforzheim und Pforzheim von 1948 bis 1952, trat ich im Frühjahr 1952 in das humanistische Reuchlingymnasium in Pforzheim ein, wo ich 1961 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1962 begann ich mit dem Medizinstudium in Mainz, wo ich im Frühjahr 1963 das Vorphysikum und im Herbst 1964 das Physikum bestand. Nach dem ersten klinischen Semester in Mainz und dem zweiten klinischen Semester in Wien erhielt ich im Winter 1965/66 das Thema zu meiner Doktorarbeit im Institut für Anästhesiologie in Mainz. Im Winter 1967/68 konnte ich die Arbeit beenden. Am 12. Januar 1968 bestand ich an der Universität Mainz das Staatsexamen. Seit dem 3. Juni 1967 bin ich mit dem Dipl. Physiker Hagen Hultzsich verheiratet.

